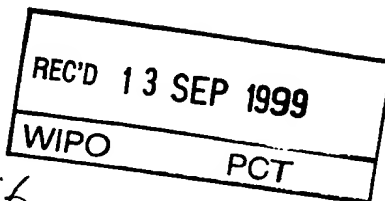


M-H
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



FR 99 / 2066

BREVET D'INVENTION

4

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 31 AOÛT 1999

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

11-11-11



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

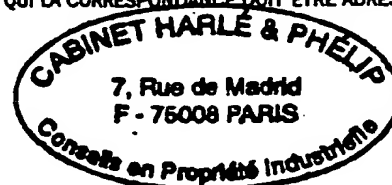
31.8.98

98 10889 -

31 AOUT 1998

1

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE



n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone
FR 60 569 J 0153046464

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Utilisation du sélénium pour le traitement de patients atteints d'un
syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), et composition pour
la mise en oeuvre du traitement.

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

FORCEVILLE Xavier

Forme juridique

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

Pays

12, rue de la Champagne
7860 SAINT GERMAIN SUR MORIN

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

MICHELET Alain

C.P.I. b m (92-1176 1)

Cabinet HARLE ET PHELIP

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

(Signature)

(Signature)

N/REF. FR 60 569 J

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9870889

TITRE DE L'INVENTION :

Utilisation du sélénium pour le traitement de patients atteints d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), et composition pour la mise en oeuvre du traitement.

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

FORCEVILLE Xavier

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

FORCEVILLE Xavier

12, rue de la Champagne
77860 SAINT GERMAIN SUR MORIN

VITOUX Dominique

1, rue de Chantilly
75009 PARIS

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

PARIS,
LE31 AOUT 1998

A

MICHELET Alain
C.P.I. b m (92_1176 i)
Cabinet HARLE ET PHELIP

La présente invention est relative à l'utilisation du sélénium pour le traitement de patients atteints d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS).

Elle est en outre relative à une composition pour la mise en oeuvre de ce traitement.

Le rôle du sélénium, en tant qu'oligo-élément intervenant dans de nombreuses réactions de l'organisme, est largement reconnu.

Ainsi, cet élément joue un rôle majeur dans le système antioxydant intracellulaire, en tant que composant de la glutathione peroxydase. De plus, le sélénium semble jouer un rôle direct dans la régulation du processus inflammatoire.

Depuis les années 1970, la déficience en sélénium a été associée avec des cardiomyopathies sévères, en particulier trouvées dans des populations vivant dans des régions de Chine déficientes en sélénium. L'efficacité du sélénite de sodium sous forme orale, aussi bien d'un point de vue prophylactique que curatif vis-à-vis de ces maladies a été décrite.

Le rôle du sélénium dans des situations de stress oxydatif intense a été montré.

VITOUX et al. (1996, Therapeutic Uses of trace elements, Neve et al. ed., Plenum Press, New York, 127-131) ont relevé que la concentration en sélénium plasmatique diminue de manière importante chez les patients admis dans des unités de soins intensifs présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Néanmoins, aucune indication n'est donnée quant à l'utilisation du sélénium pour traiter de tels patients.

ZIMMERMANN et al. (1997, Medizinische Klinik, 92, 3-4 suppl. III) ont décrits de manière peu précise les résultats d'une étude sur l'effet du sélénite de sodium chez les patients atteints du syndrome de la réponse inflammatoire systémique. Dans cette étude, les patients subissent tout d'abord une injection de 1 mg de sélénite de sodium soit 456 µg de sélénium atomique, puis reçoivent 1 mg de sélénite de sodium par jour soit 496 µg de sélénium atomique par jour, par perfusion. Le traitement dure vingt huit jours.

Néanmoins aucune indication n'est donnée quant à la pathologie des patients traités. Il est simplement indiqué que ce sont des patients atteints

de SIRS, dont certains avec une défaillance d'organe d'importance mal précisée. En outre, ZIMMERMANN et al. mentionnent que le groupe témoin présente une mortalité de 40%, ce qui est un chiffre important, au regard du type de patient traité. Ces chiffres sont donc peu crédibles et, de plus, sont discordants avec les autres données générales de cet article. Il n'était donc pas possible de déduire de cet article quelles pathologies pouvaient être traitées par le sélénium.

D'autres études décrivant l'effet du sélénium sur diverses pathologies ont été publiées. Ainsi l'article de YA-JUN HU et al. (1997, Biological Trace Element Research, 56, 331-341) décrit l'utilisation du sélénium pour réduire la toxicité d'un produit anticancéreux, le cisplatine, chez des patients cancéreux. Les patients sont traités par des kappa-sélénocarraghénites, à des doses de 4 mg par jour d'équivalent en sélénium.

Certaines de ces études présentent des résultats discordants et obtenus sur des bases expérimentales peu convaincantes.

Ainsi, l'homme du métier était confronté à un grand nombre de documents indiquant que le sélénium pouvait être utilisé dans diverses pathologies, sans pour autant avoir de réelles certitudes quant à l'effet de cet oligo-élément.

Or certaines pathologies relevant d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont responsables d'une mortalité assez importante, principalement dans les unités de soins intensifs, et de défaillances viscérales sévères pouvant nécessiter des thérapeutiques lourdes de suppléance.

Il était donc nécessaire de mettre au point un traitement permettant de réduire cette mortalité et de réduire l'importance des défaillances viscérales associées.

Mais les patients présentant un syndrome de type SIRS sont des patients dans un état d'affaiblissement important, et qui sont peu susceptibles de résister à des doses de sélénium considérées comme toxiques.

De ce fait, il n'était pas possible pour l'homme du métier d'extrapoler les résultats obtenus sur des patients présentant d'autres pathologies, aux patients présentant un syndrome de type SIRS.

La présente invention a montré qu'il était possible de réduire la mortalité et l'importance des défaillances viscérales notamment rénale, respiratoire, hématologique (coagulation), cardio-vasculaire, et neurologique relevant d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) en utilisant des doses de sélénium importantes, au regard de celles
5 généralement considérées comme toxiques par l'homme du métier.

Il a été ainsi montré que l'on obtenait une grande efficacité dans le traitement des syndromes de type SIRS en traitant les patients par un médicament contenant durant les premiers jours du traitement une forte
10 dose de sélénium, puis en abaissant cette dose, dans la suite du traitement.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg, et préférentiellement 4 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique pour la fabrication d'un médicament pour le
15 traitement d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sévère, ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines.

Selon la présente invention on entend par syndrome de réponse inflammatoire systémique, ou SIRS, toute pathologie répondant à la
20 définition donnée par **BONE et al** en 1992 lors de la conférence de normalisation de l'ACCP/SCCM (**BONE et al**, 1992, Chest, 101, 1644-1655).

De manière préférentielle, le médicament correspondant à une dose
25 quotidienne de 2 à 40 mg, et préférentiellement de 4 à 40 mg, d'équivalent sélénium atomique est administré durant une courte période de temps, au début du traitement, la suite du traitement pouvant être mise en oeuvre avec des doses moins importantes de sélénium.

En conséquence, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une
30 molécule contenant du sélénium, pour le traitement du SIRS dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique au début du traitement, puis à une dose quotidienne de 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique environ dans la suite du traitement.

De manière préférentielle, un tel médicament est destiné au traitement des états de choc septique venant s'ajouter à des péritonites, des pneumopathies, des méningites ou des septicémies bactériennes.

Il est aussi destiné au traitement de manière générale de patients
5 ayant une réaction immuno-inflammatoire sévère, liée à une pancréatite, une brûlure étendue, un polytraumatisme, une septicémie de quelque nature que ce soit notamment fungique ou virale, une intervention chirurgicale lourde, une intervention chirurgicale avec clampage (ischémie-reperfusion), un état de choc quelque soit son étiologie ou son type. Le patient peut en outre être
10 atteint d'une hépatopathie alcoolique, une cirrhose, quelle que soit son origine d'une anorexie, d'une dénutrition, d'une malnutrition ou atteint du SIDA ou d'une pathologie inflammatoire chronique notamment intestinale et présenter une défaillance viscérale.

Selon un mode de mise en oeuvre préférentiel, le médicament est
15 fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique durant le premier jour, et éventuellement le deuxième et le troisième jours du traitement.

De manière tout aussi avantageuse il est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique
20 pendant de 1 à 20 jours, et préférentiellement de 1 à 10 jours durant la suite du traitement.

La molécule contenant du sélénium peut être toute molécule pharmacologiquement acceptable, et présentant notamment une toxicité faible. Elle peut être un sel de sélénium, tel qu'un sélénite ou un sélénate du
25 sélénium minéral, un sélénium organique, tel qu'une sélénocystéine ou une sélénométhionine, des levures séléniées, ou des dérivés de synthèse chimique contenant une ou plusieurs atomes de sélénium. Elle est préférentiellement du sélénite de sodium.

De manière préférentielle, le médicament est mis sous une forme
30 pharmaceutique injectable, perfusable ou à administration entérale. Il peut être mis néanmoins sous toute autre forme permettant l'administration de la molécule contenant du sélénium, et un traitement efficace du SIRS.

Ce médicament peut être administré par voie intraveineuse (parentérale), ou entérale.

Ce médicament est préférentiellement destiné à un traitement curatif ; il peut néanmoins être administré de manière préventive , en particulier avant une intervention chirurgicale lourde, notamment de chirurgie vasculaire, afin de limiter le stress oxydatif .

5 Un tel médicament ou composition pharmaceutique peut contenir, outre la molécule contenant du sélénium, des excipients pharmaceutiquement compatibles. Sous la forme d'une perfusion il peut comprendre entre environ 1,3 mg/l et 800 mg d'équivalent sélénium atomique par litre.

10 Un tel médicament peut comprendre, outre la molécule contenant du sélénium, de la vitamine C, de la vitamine E ou du zinc, ou toute autre molécule présentant une action anti-oxydante, et présentant une compatibilité pharmacologique avec la molécule contenant du sélénium. L'addition de ces vitamines ou de ce métal permet de potentialiser l'effet du
15 sélénium .

A titre indicatif, un médicament, ou une composition pharmaceutique, peut présenter une quantité de vitamine C ou de vitamine E pour une dose quotidienne comprise entre 20 et 2000 mg.

20 Un médicament ou une composition pharmaceutique selon l'invention peut en outre contenir du zinc pour une dose quotidienne comprise entre 5 et 50 mg, ou tout autre oligo-élément essentiel.

La présente invention est illustrée, sans pour autant être limitée par les exemples qui suivent.

25 **EXEMPLE 1**

Un patient de 51 ans, 75 kg , éthylique chronique sans antécédent de décompensation ictéroascitique, hémorragique ou encéphalopathique, est admis en réanimation en post opératoire d'une péritonite purulente
30 généralisée sur perforation colique au décours d'une poussée de sigmoïdite diverticulaire.

Son état hémodynamique initial est conservé sous remplissage. Il est intubé-ventilé sous sédation avec une FiO_2 , un peu augmentée, à 50%. Il existe une insuffisance rénale modérée. Une antibiothérapie empirique
35 adaptée a été débutée, antibiothérapie qui sera modifié à 48 heures au vue

des antibiogrammes. A 24 heures ses indices de gravité sont IGS II 29, APACHE II 17 et le SOFA score est à 5. Un jour après l'opération, le tableau s'aggrave rapidement avec installation d'un état de choc avec une acidose lactique à 5 $\mu\text{mol/L}$ nécessitant la mise sous DOPAMINE puis rapidement sous NORADRENALINE jusqu'à 4 mg/h (soit 0,9 $\mu\text{g/kg min}$). Il existe une aggravation de son état respiratoire nécessitant l'augmentation de la FiO_2 en raison de l'installation d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRAA). Dès que la nécessité d'administration de NORADRENALINE a été ressentie un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à raison de 4 mg d'équivalent sélénium atomique sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium atomique pendant 10 jours.

Ce traitement a permis de limiter l'importance de cet état de choc vasoplégique, évitant de ce fait un décès précoce. De même ce traitement a permis de limiter l'importance des défaillances viscérales. L'évolution a été marquée par la survenue d'une insuffisance rénale à diurèse conservée, mais ne nécessitant pas de dialyse. Une ventilation à FiO_2 70% a été très transitoirement nécessaire en raison d'un SDRAA rapidement résolutif. L'administration de NORADRENALINE a été progressivement arrêtée en trois jours. L'acidose lactique a rapidement régressée. Il n'est pas survenue de coagulation intravasculaire disséminée, le taux de plaquette est toujours resté supérieur à 150 000 plaquettes/ mm^3 . En post opératoire aucun épisode d'infection nosocomial ne sera constaté, en particulier il n'est pas survenue de pneumopathie nosocomiale. Il n'est pas survenue non plus de complication abdominale. Ce patient a quitté la réanimation à 10 jours après l'opération.

Il est revu en consultation 3 mois après. Il a alors repris son activité professionnelle et son mode de vie habituel.

30 EXEMPLE 2:

Une patiente de 35 ans, dépressive, anorexique: 51 kg pour 1m 75 est admise pour un diagnostic de tentative de suicide médicamenteuse avec ingestion d'une grande quantité d'analgésique et de sédatifs. Le diagnostic est rapidement redressé pour une péritonite purulente généralisée par

perforation gastrique sur ulcère. Elle est transférée en réanimation en post-opératoire. Il existe d'emblée un état de choc nécessitant un remplissage et l'introduction de catécholamines par NORADRENALINE et DOBUTAMINE; acidose lactique à $6\mu\text{mol/L}$. Une antibiothérapie à visé antibactérienne et antifongique est poursuivie. La diurèse est maintenue sous diurétiques. Une heure après le début de l'administration de NORADRENALINE, un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à raison de 4 mg d'équivalent sélénium sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium/j pendant 10 jours. A la 24ème heure la valeur de ses indices de gravité seront: IGS II à 44, APACHE II 35. Le SOFA score sera de 8.

L'évolution est favorable initialement avec régression de l'état de choc en 24 heures. Pas de défaillances viscérales importantes, reprise de la diurèse, (clearance de la créatinine à 40), ventilation en FiO_2 60%, sans PEP (pression expiratoire positive), pas de trouble important de la coagulation en dehors d'un TP à 50%. Survenue de deux épisodes d'atélectasie nécessitant une fibroaspiration. Une alimentation entérale précoce a été instituée.

8 jours après l'opération on observe la persistance d'un écoulement purulent par les drains . Au scanner abdominal il existe une collection sous-hépatique, sans épanchement péritonéal libre. Une ponction sous scanner permettra de drainer cette collection. Mise en évidence à la bactériologie, sur du pus franc, de colonies d'Hafnia alvei et de Candida albicans; adaptation de l'antibiothérapie à l'antibiogramme.

12 jours après l'opération, une pneumopathie nosocomiale à Streptocoque alpha hémolytique survient (diagnostic par fibroscopie avec réalisation d'une brosse télescopique protégée et d'un lavage bronchoalvéolaire). Une antibiothérapie empirique à visée cocci gram positif est instaurée, puis adaptée à l'antibiogramme. L'extubation sera réalisée 20 jours après l'opération. Une kinésithérapie prolongée sera nécessaire pour éviter une réintubation.

Cette patiente est transférée en centre de convalescence pour poursuite de la rénutrition au 35 ème jour . Elle est revue en consultation à 3 mois. On observe une reprise de poids, avec un poids de 56 kg. Une psychothérapie a été débutée.

EXEMPLE 3

Un patient de 57 ans, présentant une intoxication alcoolo-tabagique importante (vin plus d'un litre par jour, tabac 2 paquets par jour), une BPCO insuffisance respiratoire chronique, une artérite des membres inférieurs stade II; et une altération de l'état général depuis plusieurs mois avec une toux productive, est transféré en réanimation après un court séjour en médecine. Il existe à son admission une détresse respiratoire nécessitant une intubation-ventilation de sauvetage. Les gaz du sang confirmeront l'acidose respiratoire majeure. Ce patient est fébrile. Il existe une hyperleucocytose à 24000 leucocytes dont 88% de polynucléaires. La tension est stable sous remplissage, toutefois on observe des marbrures des genoux. Il n'existe pas de trouble de la coagulation ni d'insuffisance rénale. A la 24ème heure l'IGS II est de 41, l'APACHE II de 26, et le SOFA score à 8. Les prélèvements pulmonaires par brosse télescopique protégée et lavage broncho-alvéolaire confirmeront le diagnostic de pneumopathie communautaire: 47% de cellules infectées, Haemophilus influenza β -lactamase négatif et streptocoque anginosus sauvage. Une bi-antibiothérapie a été instituée immédiatement qui s'avérera être efficace sur ces germes. Au scanner thoraco-abdominal, il existe une volumineuse collection liquidienne au sein du parenchyme pulmonaire de la base droite, semblant se fistuliser en pleural avec un pleurésie. Par ailleurs, le scanner abdominal constate l'existence d'un anévrisme thrombosée de l'aorte abdominal sous rénal.

L'évolution immédiate est marquée par l'aggravation rapide de son état respiratoire avec nécessité d'une ventilation en FiO_2 100%, PEP8. Par ailleurs, un remplissage très important est nécessaire sous couvert de mesure de pression par cathétérisme droit. De la DOPAMINE doit être introduit à raison de 10 $\mu\text{g/kg/min}$. Au bout de 8 heures d'administration de DOPAMINE, un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à raison de 4 mg d'équivalent sélénium sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium par jour pendant 10 jours.

Après augmentation de la DOPAMINE à 20 $\mu\text{g/kg min}$ et adjonction d'ADRENALINE à 1 mg/h, le tableau hémodynamique semble alors se

stabiliser. L'hyperlactatémie augmente parallèlement jusqu'à 10 $\mu\text{mol/L}$. Puis diminue à partir du deuxième jour. L'évolution vers un état de choc fatal peut ainsi être évité. Sur le plan respiratoire, un traitement par monoxyde d'azote (NO) est débuté à 10 ppm. La diurèse est maintenue sous diurétique. Il
5 existe une thrombopénie à 7500 plaquettes/mm³ associée à un allongement des temps de coagulation et une augmentation des PDF (produits de dégradation de la fibrine) témoignant d'une CIVD modérée. Un drainage de la pleurésie purulente a été institué.

A partir du deuxième jour on constate une amélioration progressive du
10 tableau tant sur le plan respiratoire qu'hémodynamique. Le drainage permet une évacuation complète de la pleurésie avec un drainage de l'abcès pulmonaire. Le sevrage en catécholamine est obtenu au cinquième jour. L'extubation est réalisée au dixième jour. Ce patient sera retransféré au quinzième jour en pneumologie pour la poursuite de l'exploration et de la
15 prise en charge de son insuffisance respiratoire.

Ce patient est revu en consultation 3 mois après. Un abcès dentaire a été traité. Une réinsertion professionnelle est en cours. Ce patient n'a pas d'oxygénation à domicile.

Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus sur une grande
20 série, montrant une amélioration nette du pronostic des patients traités par du sélénium à forte dose par rapport à ceux ayant reçu un placebo.

On entend par IGS II, l'indice de gravité simplifié II défini par LE GALL et al. en 1993 (A New Simplified Acute Physiology Score [SAPS II] Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA, 1993; 270:2957-2963), par APACHE II, (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) l'indice de gravité défini par W.A. KNAUS et al. (APACHE II: A severity of
25 disease classification system. Crit. Care Med. 1985; 13: 818-829), et par SOFA score, le score de défaillance viscérale défini par JL VINCENT et al. (The SOFA [Sepsis-related Organ Failure Assessment] score to describe
30 organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1995; 22:707-710).

REVENDECATIONS

1. Utilisation d'une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines.

2. Utilisation d'une molécule contenant du sélénium pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne de 2 à 40 mg environ d'équivalent sélénium atomique, au début du traitement, puis à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique dans la suite du traitement.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des péritonites, des pneumopathies, des méningites et des septicémies bactériennes en état de choc septique.

4. Utilisation selon l'une des revendications 2 et 3 caractérisée en ce que le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne de 2 et 40 mg environ d'équivalent sélénium atomique durant le premier jour et éventuellement le deuxième jour et le troisième jour du traitement.

5. Utilisation selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisée en ce que le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique pendant de 1 à 20 jours durant la suite du traitement.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la molécule contenant du sélénium est le sélénite de sodium.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que le médicament est sous une forme pharmaceutique injectable ou perfusable ou à administration entérale

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que le médicament contient de la vitamine C ou de la vitamine E.

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que le médicament contient du zinc, ou tout autre oligo-élément essentiel.

10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de molécule contenant du sélénium correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique, et des excipients pharmaceutiquement compatibles.

5 11. Composition selon la revendication 10 caractérisée en ce qu'elle contient de la vitamine E ou de la vitamine C.

12. Composition selon l'une des revendications 10 et 11 caractérisée en ce qu'elle contient du zinc.

10 13. Composition selon l'une des revendications 10 à 12 caractérisée en ce qu'elle est sous une forme injectable, perfusable ou entérale.

14. Composition selon l'une des revendications 10 à 13 caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une perfusion comprenant entre environ 1,3 et 800 mg d'équivalent sélénium atomique par litre.

